

B12 Vitamin Eksikliği ve Megaloblastik Anemide Beta-2 Mikroglobulin Düzeyi ve Laboratuvar Parametreleri İle İlişkisi

Vitamin B12 Deficiency and the Levels of Beta-2 Mikroglobulin in Megaloblastic Anemias and Their Relationship with the Laboratory Parameters

Sabriye Özkaya Kafesçiler* **Mine Mishakioğlu**** **Cengiz Ceylan****
Ertan Özdemir** **Tamer Şanlıdağ*****

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Manisa

*İç Hastalıkları Anabilim Dalı, **Hematoloji Bilim Dalı, ***Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Megaloblastik anemilerde kusurlu DNA sentezi, artmış ineffektif eritropoezis ve buna bağlı artmış hücre turnover olması nedeniyle serum beta-2 mikroglobulin düzeyinde yükselme olması beklenebilir.

Gereç ve Yöntemler: Vitamin B12 eksikliğine bağlı megaloblastik anemisi olan toplam 64 olgu alındı. Beta-2 mikroglobulin düzeyini yükseltecek myeloma, lenfoma, böbrek yetmezliği gibi hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Olguların hemogram, biyokimya, vitamin B12 ve beta-2 mikroglobulin ölçümleri, kemik iliği aspirasyonu ve gastrik endoskopik biyopsi incelemeleri yapıldı.

Bulgular ve Sonuç: 64 olgunun %26.5'inde beta-2 mikroglobulin düzeyi yüksek bulunmuştur. İneffektif eritropoezise eşlik edebilen LDH, AST, indirekt bilirubin artışının, çalışma grubumuzda beta-2 mikroglobulin artışı ile korelasyon gösterdiği görülmüştür. Ayrıca aneminin derinleşmesi, pansitopeni varlığı ve özellikle lökopeninin de bulunması ile beta-2 mikroglobulin yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Atrofik gastrit durumu ile beta-2 mikroglobulin artışı arasında anlamlı bir ilişki saptanırken, Helicobacter Pylori pozitifliği ile anlamlı birliktelik bulunmamıştır.

Anahtar Sözcükler: Beta-2 mikroglobulin, ineffektif eritropoezis, atrofik gastrit, Helicobacter Pylori

ABSTRACT

Objective: Elevated levels of serum beta-2 mikroglobulin can be expected in megaloblastic anemias due to defective DNA sythesis, increased ineffective erythropoesis and increased cell turnover.

Bu makale, Türk Hematoloji Derneği 29. Ulusal Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

Materials and Methods: 64 cases of megaloblastic anemia due to vitamin B12 deficiency were evaluated. Patients with myeloma, lymphoma or renal insufficiency were excluded as such diseases could increase serum beta-2 microglobulin levels. Cases were evaluated by total blood count, biochemical parameters, vitamin B12 and beta-2 microglobulin levels, blood marrow aspiration and gastric endoscopic biopsies.

Findings and Results: Of the 64 cases 26.5% had high beta-2 microglobulin levels. The increase in LDH, AST and indirect bilirubin that accompanies ineffective eritropoiesis was found in correlation with the increase in beta 2 microglobulin in our study group. There also, is an another significant correlation with the depth of anemia, presence of pancytopenia and especially presence of leukopenia was found between high levels of beta 2 microglobulin. While a significant relation was found between atrophic gastritis state and beta-2 microglobuline increase, there was no relation between Helicobacter Pylori pozitivity and beta-2 microglobulin increase.

Key Words: Beta-2 microglobulin, ineffective eritropoezis , atrophic gastritis, Helicobacter pylori

GİRİŞ

Beta-2 mikroglobulin (β_2 MG), düşük molekül ağırlıklı (11800 dalton) bir glikoproteindir. Tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde bulunur ve HLA- Class I molekülünün bir parçasıdır. Disülfid bağı ile bağlanmış tek polipeptid zincirinden oluşan, hücre yüzeyinde HLA'nın hafif b zinciridir ve yarı ömrü 107 dakikadır (1). Özellikle böbrek hastalıkları, inflamatuvar hastalıklar, neoplazilerde (NHL, kr. lenfositik lösemi, multiple myeloma gibi B lenfositlerle ilişkili tümörlerde) beta-2 mikroglobulin düzeyleri yükselmektedir (1,2). β_2 MG özellikle lökositlerin yüzeyinde çok bol olarak bulunur. Artmış üretim veya bu hücrelerin hasarı β_2 MG düzeylerinin kanda artmasına neden olur. Klinik pratikte lenfoma, myeloma gibi hematolojik malignitelere önemli bir prognostik belirleyici olarak kullanılmaktadır (1,2,3). SSS tutulumu olan akut lösemi ve lenfomalarda BOS da serum düzeyi yükselir. Sjögren hastalığında tükürük bezleri lenfoid infiltrasyona uğradığında artış gösterir. Molekülün küçük bir kısmı, β_2 MG'nin glomeruler membran boyunca geçişine izin verir, fakat normalde filtre edilen β_2 MG'nin %1'inden daha azı idrarla atılır, geriye kalan kısmı proksimal tubullerden reabsorbe edilir (1). Glomeruler böbrek hastalığında dolaşımdan filtre olamaz, böylece düzeyleri kanda artmış ve idrarda azalmış olur. Tubuler böbrek hastalığında ise reabsorbe olamadığından idrar seviyeleri artar, kan seviyeleri azalır. Böbrek transplantasyonu sonrasında artmış kan düzeyleri

erken rejeksiyon bulgusu olabilir (1,3,4,5). Artmış üriner seviyeler; cadmium, mercury gibi ağır metallere yüksek doz maruziyet sonrası gelişen böbrek hasarlı işçilerde bulunmuştur. CMV, HIV gibi, uzun süreli bazı viral enfeksiyonlarda, hastalığın ilerlemesiyle beta-2 mikroglobulin düzeyleri yükselmiştir (3,4). Bu glikoprotein normal laboratuvar aralıkları serumda <2.6 mg/L, idrarda ise <1 mg/24h veya 160 g/L'dir (5). Megaloblastik anemilerde de (MA) kusurlu DNA sentezi, artmış inefektif eritropoiezis ve buna bağlı artmış hücre turnover olması nedeniyle serum β_2 MG düzeyinde yükselme olması beklenebilir. Bu çalışmada, B12 vitamin (VB12) eksikliği ve buna bağlı MA olan olgularda serum β_2 MG düzeyinin ve laboratuvar parametreleriyle ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2000-2002 yılları arasında hematoloji bölümüne başvuran VB12 eksikliği olan olgularla, VB12 eksikliğine bağlı MA olan toplam 64 olgu alındı. β_2 MG düzeyini yükseltecek myeloma, lenfoma, böbrek yetmezliği gibi hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Olguların hemogram, biyokimya, VB12 ve β_2 MG ölçümleri, kemik iliği aspirasyonu ve gastrik endoskopik biyopsi incelemeleri yapıldı. B12 düzeyi; AC 180 plus Chiron marka cihazla kemilüminesans metoduyla ölçüldü. Biyokimyasal testler Merck Mega otoanalizörle ve spektrofotometrik yöntemle; hemogram EDTA'lı tüpler-

de Advia 120 (Bayer Tarrytown, NY) cihazı ile çalışıldı. Beta-2 mikroglobulin Dade Behring Nefolometrik yöntemle çalışıldı. Beta-2 mikroglobulin 1.2-2.5 mg/L aralığı normal alındı. Endoskopik mide biyopsileri, Holland solüsyonu ile fixe edildi, toluidine blue ve hematoksilin eosine ile değerlendirildi.

İstatistik değerlendirmeler, SPSS 10.0 ile, kıkare, korrelasyon analizi, student-t testleri kullanılarak yapıldı, $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 64 olgunun -2MG düzeyi ortalaması 1.93 ± 1.61 mg/L olup, erkek olgularda ($n=17$) -2MG ortalaması 2.13 ± 1.7 mg/L, kadınlarda ($n=47$) ise 1.85 ± 1.99 mg/L olarak belirlenmiştir. Serum -2MG düzeyi ölçülen 64 olgunun 17'sinde -2MG yüksek (>2.5 mg/L) bulunmuştur. Tablo 1'de, Beta-2 MG >2.5 mg/L ve <2.5 mg/L olarak gruplandırılıp, Hb, VB12'nin gruplandırılmış de-

ğerleri, HP, AG durumu ve cinsiyetle olan değişimi, crosstab analiziyle olan sonuçları ve p değerleri verilmiştir. Student t testiyle yapılan karşılaştırmada, -2MG ile Hb, Htc, indirekt bilirubin, AST, ALT arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). -2MG >2.5 çıktıkça Hb ve Htc'de düşme, AST, ALT ve indirekt bilirubinde yükselme görülmüştür (Tablo 2).

Endoskopisi yapılan 38 olguda, atrofik gastrit (AG) varlığı ile -2MG düzeyi karşılaştırıldığında, AG (-) olan 19 olguda -2MG ortalaması 1.5 mg/L iken, AG (+) olan 19 olguda ortalama -2MG düzeyi 2.98 mg/L bulunmuştur. Mide biyopsilerinde saptanan Helicobacter Pylori (HP) pozitifliği ile -2MG düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. HP (-) 7 olgunun -2MG ortalaması 1.97 mg/L ve HP (+) 31 olgunun ise ortalama -2MG değeri 1.96 mg/L olarak bulunmuştur. Makrositoz ve trombositopeni varlığıyla -2MG yüksekliği arasında ilişki bulunmama-

Tablo 1. Beta-2 MG düzeyleri ile Hb, Vitamin B12, AG, HP ve cinsiyet ilişkisi (crosstab analizi ile).

	Olgu sayısı	-2MG <2.5 mg/L	-2MG >2.5 mg/L	P değeri
Hb >10 (g/dl)	31	25	6	0.159
Hb <10 (g/dl)	33	22	11	0.159
VB12 >150 (pg/ml)	38	29	9	0.392
VB12 <150 (pg/ml)	26	18	8	0.392
AG(-)	19	17	2	0.02
AG(+)	19	7	12	0.02
HP(-)	7	6	1	0.652
HP(+)	31	20	11	0.652
Erkek	17	10	7	0.11
Kadın	47	37	10	0.11

Tablo 2. -2MG ile Hb, Htc, indirekt bilirubin, AST, ALT, LDH düzeylerinin karşılaştırılması.

	-2MG <2.5 mg/L	-2MG >2.5 mg/L	P değeri
Hb (gr/dl)	10.34 ± 3.01	7.20 ± 3.33	0.03
Htc (%)	30.15 ± 7.38	23.00 ± 9.94	0.01
İndirekt bilirubin (mg/dl)	0.63 ± 0.55	1.05 ± 0.42	0.022
AST (U/L)	25.57 ± 15.95	49.84 ± 25.56	0.02
ALT (U/L)	25.70 ± 12.23	51.85 ± 16.71	0.01
LDH (U/L)	949.47 ± 745.12	1751.83 ± 855.96	0.0005

sına karşın, lökopeniyle anlamlı bir birlik-telik bulunmuştur. Lökopenili 9 olgunun -2MG düzeyleri 3.4 ± 2.0 mg/L bulunmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. Lökopenik olan ve olmayan gruptaki -2MG düzeyinin dağılımı.

Lökosit sayısı	-2MG (mg/L)
<4000	3.4 ± 2.0
>4000	1.6 ± 1.4

Yapılan korelasyon analizlerinde; -2MG ile Hb düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($r = -0.346$, $p = 0.004$). Yaş ile -2MG arasında da negatif korelasyon bulunmuştur ($r = -0.357$, $p = 0.004$). AST, ALT ve LDH ile -2MG arasında ise pozitif korelasyon bulunmuştur ($r = 0.306$, $r = 0.412$, $r = 0.528$, $p < 0.005$).

TARTIŞMA

Megaloblastik anemiler DNA sentezinde bozulma sonucu gelişen bir hastalık grubudur. En sık nedeni VB12 eksikliğidir. VB12 eksikliğine bağlı MA, dünyanın hemen her bölgesinde görülebilen ve sağlık durumunu önemli derecede bozan, buna karşın tedaviye genellikle çok iyi yanıt veren bir anemi türüdür MA'de kusurlu DNA sentezi, inefektif eritropoiezis ve bunlara bağlı periferik kan ve kemik iliği değişiklikleri görülmektedir (2). Tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde (özellikle B lenfositlerin) bulunduğu bilinen -2MG'nin, artmış inefektif eritropoiezis ve hızlı hücre turnoveri nedeni ile, MA'li hastaların serumunda da artmış olabileceği beklenebilir. Çalışmamızda, 64 olgunun %26.5'inde -2MG düzeyi yüksek bulunmuştur. Turgut ve ark. (6)'nın 17 megaloblastik anemili olgu üzerinde yaptıkları çalışmanın sonuçlarında, tüm olguların -2MG düzeyinin yüksek bulunduğu ve tedaviyle bu düzeylerin düşmüş olduğu bildirilmiştir. İnefektif eritropoiezise eşlik edebilen LDH, AST, indirekt bilirubin artışının, çalışma grubumuzda -2MG artışı ile korelasyon gösterdiği görülmüştür. Ayrıca aneminin derinleşmesi, pansitopeni varlığı ve özellikle lökopeninin de bulunması ile -

2MG yüksekliği arasında anlamlı ilişki bulunması, -2MG düzeyindeki yüksekliğin hastalığın klinik şiddetiyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, -2MG artışına, inefektif eritropoiezise ek olarak, inefektif myelopoiezisin de katkısının olabileceği düşünülebilir.

Özellikle atrofik gastrit bulunan olgularda, -2MG düzeyinin daha yüksek olması da dikkat çekicidir. Çalışmamızda, HP (+) olguların -2MG serum düzeyi HP (-) olanlardan farklı bulunmamıştır. Atrofik gastritte -2MG düzeyine ilişkin bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte, HP ile enfekte gastrik mukoza hücrelerinde immünohistokimyasal olarak -2MG ekspresyonunu ortaya koyan çalışmalar vardır (7,8). Conz ve ark. (8)'nin yapmış oldukları çalışmada, HP pozitif kronik aktif gastritli üremik hastaların, gastrik mukozasının subepitelyal katmanında immünohistokimyasal method yoluyla beta-2 mikroglobulin depozitleri bulunmuştur. Benzer bulgular normal renal fonksiyonu olan, HP pozitif kronik aktif gastritli hastalarda da gösterilmiştir. HP infeksiyonu önemli lökosit infiltrasyonu ile ilişkili olduğundan, bu hipotezde; inflamatuvar süreç nedeniyle lökositlerin yüzeyinde bulunan beta-2 mikroglobulin salgılandığı (7,8). Ancak literatürde HP'nin serum ve/veya idrar beta-2 mikroglobulin düzeyleri ile yapılmış bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Sonuç olarak, Serum beta-2 mikroglobulin yüksekliği olan anemik hastaların ayırıcı tanısında megaloblastik anemilerde düşünülmemelidir. VB12 eksikliğine bağlı MA'de -2MG düzeyi yüksek bulunabilir. Bu artış, hastalığın klinik şiddetiyle ilişkili olabilir. Daha çok sayıda hasta içeren çalışmalarla, bu hastalarda -2MG'in tanısız ve prognostik önemi olup olmadığının ve gastrik patolojiyle ilişkisinin ortaya konmasında yarar vardır.

KAYNAKLAR

1. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Third ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1999: 499-500.

2. Babior BM. The Megaloblastic anemias. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U (eds). Williams Hematology. 6th edition. New York: McGraw-Hill Co, 2001: 425-45.
3. Henry JB. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 19th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1996: 1075.
4. Lehmann CA. Saunders Manual of Clinical Laboratory Science. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1998: 325-334.
5. Bethea M, Forman DT. Beta2-Mikroglobulin: Its Significance and Clinical Usefulness. Annals of Clinical and Laboratory Science 1990; 20 (3): 163-168.
6. Turgut M, Bakan A, Hacıhanefioğlu A, Küçükkaya R, Nalçacı M. Megaloblastik anemide beta-2 mikroglobulin seviyeleri. İst. Tıp Fak. Mecmuası 1998; 61- 64.
7. Terres AM, Pajares JM. An increased number of follicles containing activated CD69+ helper T cells and proliferating CD71+ B cells are found in H. pylori-infected gastric mucosa. Am J Gastroenterol 1998; 93(4): 579-583.
8. Conz PA, Dante S, Bernardini D, Bertocello V, La Greca G, Bevilacqua Beta-2-mikroglobulin and Helicobacter pylori infection in uraemic dialysed patients. Gastroenterol Hepatol 1992; 7(2): 191-193.

Yazışma adresi:

Dr. Sabriye Özkaya Kafesçiler
Peker mah. Avni Gemicioğlu cad. 55/4 Manisa
Tel: 0.236. 231 19 13 - 0.532. 488 85 28
e-posta: sabriye75@yahoo.com
